

## Lungenkrebs: Ginseng-Polysaccharide erhöhen Effektivität von Immuntherapien

Huang J et al. Ginseng polysaccharides alter the gut microbiota and kynurenine/tryptophan ratio, potentiating the antitumour effect of anti-programmed cell death 1/programmed cell death ligand 1 (anti-PD-1/PD-L1) immunotherapy. *Gut* 2022; 71: 734–745 doi:10.1136/gutjnl-2020-32103134006584

**In der Vergangenheit erwiesen sich Anti-PD-1- sowie Anti-PD-L1-Therapien bei der Behandlung des metastasierten nichtkleinzelligen Lungenkarzinoms (NSCLC) als effektiv. Leider sind die Ansprechraten nach wie vor unbefriedigend. J. Huang et al. haben untersucht, ob Ginseng-Polysaccharide (GP) das Ansprechen auf eine Therapie mit monoklonalen  $\alpha$ PD-1-Antikörpern mittels einer Modulation der Darmmikrobiota verbessern.**

Die Maus-Experimente wurden mithilfe von 8–12 Wochen alten C57BL/6J-Mäusen sowie humanisierten PD-1-Knock-in (HuPD-1)-Mäusen durchgeführt. Die Versuchstiere wurden mit „Lewis Lung Cancer“ (LLC)-Zellen behandelt und in 4 Gruppen aufgeteilt: „Vehikel“ (Behandlung mit PBS), Behandlung mit  $\alpha$ PD-1-Antikörpern, Behandlung mit GP sowie GP plus  $\alpha$ PD-1-Antikörpern (Kombinationstherapie). Die Autoren studierten das Ansprechen u. a. durch eine Messung mikrobieller Metaboliten. Zudem wurden die Effekte auf die Darmmikrobiota untersucht. Es erfolgte jeweils eine fäkale Mikrobiota-Transplantation sowie eine „16S PacBio Single-Molecule Real-Time“-Sequenzierung.

Nach Beginn der Kombinationstherapie, bestehend aus GP und  $\alpha$ PD-1-Antikörpern, war bei den Versuchstieren mit LLC ein zunehmendes Therapieansprechen sowie eine verringerte Tumorprogression zu verzeichnen. An Tag 24 ging die Kombinationstherapie im Vergleich zu dem „Vehikel“ sowie einer alleinigen  $\alpha$ PD-1-Antikörper-Therapie jeweils mit einer Tumor-Wachstums-Suppression von 75,2 sowie 65,1% einher. Die Kombinationstherapie hatte eine signifikante

Zunahme von Pentansäure und eine Abnahme von L-Kynurenin zur Folge. Zudem war eine deutliche Abnahme des Kyn/Trp-Verhältnisses zu verzeichnen. Die Initiatoren der Studie identifizierten unter einer kombinierten Gabe von GP und  $\alpha$ PD-1-Antikörpern einen Zuwachs aktivierter CD8<sup>+</sup>-T-Zellen sowie eine Herunterregulierung von FoxP3<sup>+</sup>-regulatorischen T-Zellen und eine Induktion von T<sub>eff</sub>-Zellen. Innerhalb eines Humanexperimentes mit NSCLC-Respondern und Nonrespondern gegenüber Pembrolizumab waren Responder durch ein größeres Vorkommen von Parabacteroides distasonis sowie Bacteroides vulgatus gekennzeichnet. Die Kombinationstherapie führte zu einer Umgestaltung der Darmmikrobiota der Nonresponder in Richtung der Responder. Mäuse, die zuvor eine fäkale Mikrobiota-Transplantation von Nonrespondern erhalten hatten, zeigten infolge der Kombinationstherapie ein Ansprechen auf  $\alpha$ PD-1-Antikörper.

### FAZIT

Eine Kombination aus GP und monoklonalen  $\alpha$ PD-1-Antikörpern stellt möglicherweise eine neuartige Strategie dar, um Patienten mit einem NSCLC gegenüber einer Anti-PD-1-Immuntherapie zu sensibilisieren, so die Studienautoren. Ihrer Meinung nach könnte die Darmmikrobiota als Biomarker für ein Anti-PD-1-Therapieansprechen dienen.

Dr. Frank Lichert, Weilburg